

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Off nlegungsschrift  
⑪ DE 3438484 A1

②① Aktenzeichen: P 34 38 484.7  
②② Anmeldetag: 17. 10. 84  
④③ Offenlegungstag: 17. 4. 86

⑤① Int. Cl. 4:  
C07B 41/04  
C 07 J 71/00  
C 07 D 301/03  
C 09 B 67/12

*Behördeneigenthum*

⑦① Anmelder:  
Schering AG, Berlin und Bergkamen, 1000 Berlin, DE

⑦② Erfinder:  
Rohde, Ralph, Dr.; Neef, Günter, Dr., 1000 Berlin, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Neues Epoxidierungs-Reagenz und seine Verwendung

Es wird ein neues Epoxidierungs-Reagenz, das aus einem Übergangsmetall-Phthalocyanin, wie Eisen-, Mangan-, Nickel-, Kobalt-, vorzugsweise Eisen-Phthalocyanin, und Iodbenzol als Sauerstoff-Überträger in einem organischen Lösungsmittel besteht, und seine Verwendung zur Epoxidierung von organischen acyclischen, cyclischen oder polycyclischen Verbindungen, die mindestens eine C-C-Doppelbindung enthalten, beschrieben.

DE 3438484 A1

Patentansprüche

- 1.) Übergangsmetall-Phthalocyanin und Iodosobenzol als Epoxidierungs-Reagenz.
- 2.) Epoxidierungs-Reagenz gemäß Anspruch 1 mit Eisen, Mangan, Nickel und Kobalt als Übergangsmetall.
- 3.) Epoxidierungs-Reagenz gemäß Anspruch 1 und 2 mit Eisen als Übergangsmetall.
- 4.) Verwendung des in den Ansprüchen 1, 2 oder 3 definierten Epoxidierungs-Reagenzes, dadurch gekennzeichnet, daß man das Epoxidierungs-Reagenz auf eine organische acyclische, cyclische oder polycyclische Verbindung, die zumindest eine C-C-Doppelbindung enthält, einwirken läßt und so eine epoxidierte Verbindung erhält.
- 5.) Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man das Epoxidierungs-Reagenz auf ein zumindest eine C-C-Doppelbindung aufweisendes Steroid einwirken läßt und so ein epoxidiertes Steroid erhält.
- 6.) Verwendung gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man das Epoxidierungs-Reagenz auf ein Steroid mit einer 5,6-Doppelbindung einwirken läßt und so in hoher Stereoselektivität das entsprechende 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -Epoxid erhält.
- 7.) Verwendung gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man das Reagenz auf ein Steroid mit zwei Doppelbindungen in 5(10)- und 9(11)-Stellung einwirken läßt und so in hoher Stereo- und Regioselektivität ein Steroid mit einer 9(11)-Doppelbindung und einer 5 $\alpha$ (10 $\alpha$ )-Epoxigruppe erhält.

- 8 -

- 2 -

- 8.) Verwendung gemäß einem der Ansprüche 4 bis 7,  
dadurch gekennzeichnet, daß man bei einer Temperatur  
zwischen 20 °C - 50 °C, vorzugsweise bei Raum-  
temperatur, arbeitet.
- 9.) Verwendung gemäß einem der Ansprüche 4 bis 8,  
dadurch gekennzeichnet, daß man die Epoxidierung  
in einem organischen Lösungsmittel wie Dichlor-  
methan, Chloroform, Aceton, Diglyme, Tetrahydro-  
furan, Dimethoxyethan, Nitromethan, bevorzugt  
aber Acetonitril durchführt.

-3-

Neues Epoxidierungs-Reagenz und seine Verwendung

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 • Für Messungen: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 • Telegrams: Schering AG, Berlin  
Vorstand: Dr. Hartert, Abms, Dr. Christian Brunn, Dr. Heinz Harnisch, Horst Kramp, Dr. Klaus Pöhl, Dr. Horst Witzel, Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hamann  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen • Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 • Berliner Commerzbank AG, Berlin, Kto-Nr. 100 000 000  
100 000 000 • Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Kto-Nr. 100 000 000 • Deutsche Bank AG, Berlin, Kto-Nr. 100 000 000 • Deutsche Bank AG, Berlin, Kto-Nr. 100 000 000  
100 000 000 • Deutsche Bank AG, Berlin, Kto-Nr. 100 000 000 • Deutsche Bank AG, Berlin, Kto-Nr. 100 000 000

Die Erfindung betrifft ein neues Epoxidierungs-Reagenz und seine Verwendung zur Epoxidierung von organischen acyclischen, cyclischen oder polycyclischen Verbindungen, die mindestens eine C-C-Doppelbindung enthalten.

Das neue Epoxidierungs-Reagenz besteht aus einem Übergangsmetall-Phthalocyanin, wie Eisen-, Mangan-, Nickel-, Kobalt-, vorzugsweise Eisen-Phthalocyanin, und Iodosobenzol als Sauerstoff-Quelle in einem organischen Lösungsmittel.

Es ist bereits eine Vielzahl von Epoxidierungs-Reagenzien bekannt, die gebräuchlichsten dürften basisches Wasserstoffperoxid [s. z.B. J. Org. Chem. 24, 2048 (1959)] sowie die organischen Persäuren [s. z.B. Tetrahedron 39, 2323 (1983)], wie z.B. Perbenzoesäure, Perphthalsäure oder m-Chlorperbenzoesäure, sein. Gegenüber diesen Reagenzien hat das neue Epoxidierungs-Reagenz die Vorteile, säure-pH-Wert-empfindliche Verbindungen sowie Verbindungen mit labilen Gruppen in den Molekülen einsetzen zu können sowie eine größere Stereoselektivität aufzuweisen.

Die in letzter Zeit bekannt gewordenen Reagenzien weisen zwar z.T. die genannten Vorteile auf, besitzen aber dafür andere Nachteile: die in Tetrahedron 39, 1635 (1983) am Beispiel eines speziellen Olefins (Chalcon, ein  $\alpha$ ,  $\beta$ -unge-

sättigtes aromatisches Keton) vorgestellte Methode arbeitet mit nicht käuflichen bzw. teuren Poly-L-Aminosäuren und basischem Wasserstoffperoxid (s.o.) in einem sicherlich nicht für alle Olefine geeigneten wäßrigen Dreiphasensystem. Die von K.B. Sharpless [J. Org. Chem. 47, 1378 (1982), J. Org. Chem. 49, 728 (1984)]<sup>7</sup> beschriebenen Titanverbindungen sind nur bei allylischen Alkoholen anwendbar.

Andere Reagenzien sind nicht lange lagerungsfähig [z.B. 3,5-Dinitroperbenzoesäure, J. Org. Chem. 43, 1689 (1978)]<sup>7</sup>, sehr teuer [z.B. Hexafluoraceton, Synthesis 810 (1980) und EP 5.100 (1979)]<sup>7</sup> oder schwer zugänglich bzw. sehr teuer [z.B. Porphyrine, J. Am. Chem. Soc. 105, 5786 (1983), Tetrahedron Letters 1984, 789]<sup>7</sup> und ergeben bei ihrem Einsatz nicht immer zufriedenstellende Stereoselektivität.

Es bestand also trotz der Vielzahl vorbekannter Epoxidierungs-Reagenzien ein Bedürfnis nach einem neuen, möglichst viele der genannten Nachteile nicht aufweisenden Mittel zur Epoxidierung organischer Olefine. Es wurde nun gefunden, daß ein Reagenz, bestehend aus einem Übergangsmetall-Phthalocyanin, wie Eisen-, Mangan-, Kobalt-, Nickel-, vorzugsweise Eisen-Phthalocyanin, und Iodosobenzol, überraschenderweise diese Aufgabe löst.

Das neue Epoxidierungs-Reagenz, das Gegenstand dieser Erfindung ist, zeichnet sich dadurch aus, daß es stabil, leicht zugänglich bzw. billig ist und Reaktionen ermöglicht, die mit hohen Ausbeuten und großer Selektivität verlaufen. Übergangsmetall-Phthalocyanine werden großtechnisch verwendet; sie sind seit Jahrzehnten als Farbpigmente bekannt [Ber. dtsch. chem. Ges. 72 (A), 93 (1939)]<sup>7</sup>.

Die Ausbeuten, die mit dem neuen Epoxidierungs-Reagenz erreicht werden, sind denen aus dem Stand der Technik zumindest gleichwertig, oft sind sie höher.

Die erzielte Stereoselektivität ist - wie aus den weiter unten angeführten Beispielen aus der Steroidreihe zu entnehmen ist - erheblich besser als bei den bisher bekannten Reagenzien. So erhält man im Falle der  $\Delta^5$ -Steroide mit den bekannten Epoxidierungsreagenzien nur Gemische der  $5\alpha,6\alpha/5\beta,6\beta$ -Epoxide bzw. überwiegend die  $5\alpha,6\alpha$ -Epoxide (J. Friedl., J.A. Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry Vol. II, Van Nostrand Reinhold Company 1972, S. 3; C. Djerassi, 'Steroid Reactions', Holden-Day, Inc., San Francisco, 1963, S. 593 ff). Das neue Epoxidierungsreagenz liefert dagegen überraschenderweise in hoher Stereoselektivität die entsprechenden  $5\beta,6\beta$ -Epoxide.

Das neue Epoxidierungs-Reagenz bietet den weiteren Vorteil, im Falle von Edukten mit mehr als einer Doppelbindung im Molekül regioselektiv die höher substituierte Doppelbindung anzugreifen. So erhält man beim Umsatz von  $5(10),9(11)$ -Estradienen ausschließlich und in guten Ausbeuten die  $5(10)$ -Epoxide, während man mit z.B. m-Chlorperbenzoesäure Gemische der  $5(10)$  und  $9(11)$  Epoxide bekommt (Bull. Soc. Chim. 70, 2548).

Zusätzlich zu dieser Regioselektivität erreicht man mit dem neuen Epoxidierungs-Reagenz eine hohe Stereospezifität in bezug auf die Konfiguration des  $5(10)$ -Epoxids: Während man mit den bekannten Reagenzien ein  $5\alpha(10\alpha)/5\beta(10\beta)$ -Epoxid-Isomerenverhältnis von 1:1 bis ca. 2:1 (mit Wasserstoffperoxyd/Hexachloraceton: EP 5.100 (1979)) erzielt, entsteht mit dem neuen Epoxidierungs-Reagenz das als Zwischenprodukt für die Herstellung der antigestagen

wirkenden 11 $\beta$ -Aryl-4,9(10)-estradien-3-one /Tetrahedron Letters 1979, 2051; Steroids 37, 361 (1981), EP 57.115 (1981)7 ausschließlich benötigte 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -Epoxid in großem Überschuß (z.B. im Falle des Eisen-Phthalocyanins im Verhältnis 11 bis 28 zu 1, s. experimenteller Teil). Die Abtrennung des unerwünschten 5 $\beta$ ,10 $\beta$ -Epoxids wird dadurch natürlich sehr erleichtert.

Die Erfindung betrifft außerdem die Verwendung des neuen Epoxidierungs-Reagenzes, dadurch charakterisiert, daß man eine organische acyclische, cyclische oder polycyclische Verbindung, die mindestens eine C-C-Doppelbindung aufweist, der Einwirkung eines Übergangsmetall-Phthalocyanins, wie Eisen-, Mangan-, Nickel- oder Kobalt-, vorzugsweise Eisen-Phthalocyanin, und Iodosobenzol in einem organischen Lösungsmittel unterwirft und so ein epoxidiertes Produkt erhält.

Als acyclische Edukte kommen alle linearen Alkene infrage, als monocyclische vor allem die 5-, 6- und 7gliedrigen Olefine sowie Terpenverbindungen. Als polycyclische ungesättigte Verbindungen werden vorzugsweise Steroide eingesetzt. Die Erfindung betrifft vor allem die Anwendung des neuen Epoxidierungsreagenzes auf Steroide mit einer 5,6-Doppelbindung sowie Steroide mit einer 5(10) und 9(11)-Doppelbindung. Man bekommt in hoher Stereoselektivität 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -Epoxide bzw. in hoher Stereo- und Regioselektivität 5 $\alpha$ (10 $\alpha$ )-Epoxide.

Die Reaktion wird in einem organischen Lösungsmittel wie Dichlormethan, Chloroform, Aceton, Diglyme, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, Nitromethan, bevorzugt aber Acetonitril bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 50 °C insbesondere aber bei Raumtemperatur durchgeführt.



Die Erfindung soll anhand der Verwendung des erfindungs-  
gemäßen Epoxidierungs-Reagenzes gemäß den nachfolgenden  
Beispielen erläutert werden, ohne sie allerdings darauf  
zu beschränken.

### Beispiel 1

Zu einer Lösung von 1,0 g 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylen-dioxy)-5(10),9(11)-estradien-17-on in 10 ml wasserfreiem Acetonitril werden auf einmal 1,5 g Iodosobenzol und 200 mg Eisen-Phthalocyanin gegeben. Anschließend wird 3,5 Stunden bei Raumtemperatur unter Schutzgas gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch über Celite abgesaugt, gründlich nachgewaschen und eingeengt. Der Rückstand liefert bei Chromatographie an 100 cm<sup>3</sup> Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (III, neutral) mit n-Hexan/Essigester (7,5 %) 70 mg 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylen-dioxy)-5β,10β-epoxy-9(11)-estren-17-on (6,7 %) und 770 mg 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylen-dioxy)-5α,10α-epoxy-9(11)-estren-17-on (73,7 %). Schmelzpunkt: 124 - 126 °C (n-Hexan).

### Beispiel 2

2,0 g 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylen-dioxy)-5(10),9(11)-estradien-17β-ol, 2,0 g Iodosobenzol und 200 mg Eisen-Phthalocyanin werden 3,5 Stunden in 20 ml absolutem Acetonitril bei Raumtemperatur unter Schutzgas gerührt. Anschließend wird über Celite abgesaugt, gründlich nachgewaschen, eingeengt und der Rückstand an 300 cm<sup>3</sup> Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (III, neutral) mit einem n-Hexan/Essigester-Gradienten (10 - 25 % Essigester) chromatographiert. Man erhält 31 mg 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylen-dioxy)-5β,10β-epoxy-9(11)-estren-17β-ol (1,6 %) und 750 mg 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylen-dioxy)-5α,10α-epoxy-9(11)-estren-17β-ol (40 %).  $[\alpha]_D^{25} (\text{CHCl}_3) = +28,7^\circ$

Als Nebenprodukt erhält man 196 mg des 5,10-Epoxidgemischs der entsprechenden 17-Keto-Verbindung (9,4 %).

### Beispiel 3

2,0 g 3,3,17,17-Bis-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-5(10),9(11)-estradien, 1,2 g Iodosobenzol und 200 mg Eisen-Phthalocyanin werden 5 Stunden in 20 ml wasserfreiem Acetonitril bei Raumtemperatur unter Schutzgas gerührt. Es wird anschließend über Celite abgesaugt, gründlich nachgewaschen und eingeengt. Durch Chromatographie an 200 cm<sup>3</sup> Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (III, neutral) mit n-Hexan/Essigester (5 %) erhält man 80 mg 3,3,17,17-Bis-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-5 $\beta$ ,10 $\beta$ -epoxy-9(11)-estren (3,8 %) und 1,1 g 3,3,17,17-Bis-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-9(11)-estren (53 %).

$$[\alpha]_D^{25} (\text{CHCl}_3) = +31,0^\circ$$

### Beispiel 4

3,0 g Iodosobenzol, 200 mg Eisen-Phthalocyanin und 2,0 g 17 $\beta$ -Acetoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-5(10),9(11)-estradien werden 2 Stunden in 20 ml absolutem Acetonitril bei Raumtemperatur unter Schutzgas gerührt. Nach Absaugen über Celite und Nachwaschen wird eingeengt und der Rückstand an 200 cm<sup>3</sup> Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (III, neutral) mit einem n-Hexan/Essigester-Gradienten (0 - 10 % Essigester) chromatographiert. Man erhält so 45 mg 17 $\beta$ -Acetoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-5 $\beta$ ,10 $\beta$ -epoxy-9(11)-estren (2,2 %) und 1,3 g 17 $\beta$ -Acetoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-9(11)-estren (63 %).

$$[\alpha]_D^{25} (\text{CHCl}_3) = +28,9^\circ;$$

Schmelzpunkt: 142 - 145 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/n-Hexan).

### Beispiel 5

2,4 g 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl-5(10),9(11)-estradien, 2,0 g Iodosobenzol und 200 mg Eisen-Phthalocyanin werden 3,5 Stunden in 20 ml absolutem Acetonitril unter Schutzgas bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird über Celite abgesaugt, gründlich nachgewaschen und eingeengt. Aus dem Rückstand erhält man durch Chromatographie an 200 cm<sup>3</sup> Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (III, neutral) mit n-Hexan/Essigester (20 %) 860 mg 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl-9(11)-estren (35 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6,05 ppm (m, 1 H, H-11),  
4,78 (s breit, 1 H, H-2 THP),  
4,27 (s, 2 H, -C $\equiv$ C-CH<sub>2</sub>-),  
0,88 (s, 3 H, H-18)

### Beispiel 6

2,0 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -androsten, 3,0 g Iodosobenzol und 300 mg Eisen-phthalocyanin werden in 100 ml wasserfreiem Acetonitril bei Raumtemperatur unter Schutzgas über Nacht gerührt. Anschließend wird über Celite abgesaugt, gründlich nachgewaschen und eingeengt. Der Rückstand ergibt bei Chromatographie an 250 cm<sup>3</sup> Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (III, neutral) mit n-Hexan/Essigester (10 %) 0,84 g (40 %) 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epoxy-17 $\beta$ -hydroxy-androstan.

Beispiele 7 - 9

Variation des Zentralatoms im Phthalocyaningerüst:

Es wurden jeweils 1,0 g 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylen-dioxy)-5(10),9(11)-estradien-17-on, 1,5 g Iodosobenzol und 200 mg Mangan-, Cobalt-, bzw. Nickel-Phthalocyanin unter den Bedingungen des Beispiels 1 umgesetzt. Dabei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

<hr/>		
Mn-Phthalocyanin		
(24 Stunden Raumtemperatur)	3,5 %	β-Epoxid
	25 %	α-Epoxid
<hr/>		
Ni-Phthalocyanin		
(24 Stunden Raumtemperatur)	6,8 %	β-Epoxid
	21 %	α-Epoxid
<hr/>		
Co-Phthalocyanin		
(24 Stunden Raumtemperatur)	4,3 %	β-Epoxid
	25 %	α-Epoxid
<hr/>		